Die Serodiagnostik maligner Geschwülste
mittels der
Abderhalden'schen Dialysiermethode.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen medizinischen Fakultät

der

Ruprecht-Karls-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Hugo Widmann Laemmert
aus **Rio de Janeiro.**

HEIDELBERG.
Universitäts-Buchdruckerei von J. Hörning.
1915.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg.

Dekan:
Prof. Dr. Braus.

Referent:
Prof. Dr. Wilms.

1915.

Bekanntlich wird das enteral dem Organismus zugeführte Eiweiss durch die Verdauungsfermente vollständig in seine Bausteine, den Aminosäuren, abgebaut und erst, nach Aufnahme durch die Darmzellen, wieder aufgebaut. Der Grund dieses Abbaues liegt offenbar darin, dass der Organismus artfremdes Eiweiss in seiner Blut- und Lymphflüssigkeit nicht zirkulieren lässt, da es ihm schädlich ist. Aus den Bausteinen erst baut sich der Organismus sein körpereigenes, spezifisches Eiweiss auf. Wir schliessen aus biologischen Versuchen, dass zum mindesten jede Spezies eine spezifische Zusammensetzung seines Körpereiweisses aufweist.

Von Interesse ist es zu erfahren, wie sich der Organismus verhält, wenn ihm parenteral Proteine zugeführt werden; insbesondere: ist der Organismus im Stande, in diesem Falle das betr. Protein abzubauen?

Stellt man nach dem Verfahren von Eduard Buchner einen Presssaft von Zellen her, so kann man mit diesem Presssaft z. B. Polypeptide in ihre einzelne Bausteine zerlegen. Sind diese Polypeptide optisch aktiv, so kann man den Abbau im Polarisationsrohr verfolgen, da die Abbauprodukte meist anderes Drehungsvermögen aufweisen. Oder man wählt Razemkörper, die optisch inaktiv sind, deren Abbauprodukte aber Drehungsvermögen haben. Es ist somit bewiesen, dass auch andere Körperzellen, als die Darmzellen, Fermente enthalten, die im Stande sind, abzubauen und zu verdauen. Werden diese Fermente abgesondert, so wird man sie im Blute suchen müssen.

Beim normalen Tiere kann man im Blutplasma diese „Fermente“ nicht nachweisen, offenbar, weil das intakte Darmepithel Moleküle, die dem Körper artfremd sind, nicht hindurchlässt, und somit keine Notwendigkeit besteht, dass die Körperzellen solche Fermente in das Plasma abgeben.

Ganz anders jedoch, wenn man einem Tiere z. B. Hühnereiweiss parenteral zuführt. Sein Blutserum, das vorher keine Abbaufähigkeit aufwies, ist nun im Stande, Hühnereiweiss abzubauen, was im Polarisationsrohr bewiesen werden kann. Man kann auch das Gemisch, Hühnereiweiss + Blutserum der vorbehandelten Tiere in einen Dialysierschlauch bringen; es ist dann nach einiger Zeit möglich, in der Aussenflüssigkeit mittels der Biuretprobe Peptone nachzuweisen, da durch tierische Membranen bekanntlich das ganze Molekül Eiweiss, als koloidaler Körper nicht dialysiert, während die nichtkoloidalen Abbauprodukte, vom Pepton abwärts, diffundieren. Dasselbe ergibt sich auch, wenn man Seidenpepton, Kasein, Rohrzucker, artfremdes Serum, ferner auch arteigene, aber plasmafremde Substanzen parenteral zuführt. Dieser von Abderhalden bewiesene Vorgang muss für durchaus feststehend gehalten werden. Ich selbst habe mich durch Tierversuche von der Richtigkeit dieser Behauptung Abderhaldens überzeugt, soweit sie sich auf Einführungen von Proteinen bezieht; jedoch muss hervorgehoben werden, dass im Tierversuch, also bei künstlicher parenteraler Zufuhr plasmafremder Substanzen, keine streng spezifischen Fermente auftreten, sondern die gebildeten Fermente bauen auch oft weitere Stoffe derselben Art ab; so z. B. wird nach parenteraler Zufuhr von viel Rohrzucker auch meistens Milchzucker zerlegt.

Nachdem dies festgestellt war, suchte Abderhalden Fermente im Blute Schwangerer nachzuweisen, die sich gegen Plazenta-Eiweiss richten, da, wie zuerst Schmorl

bewiesen, Chorionzotten in die Blutbahn geschwemmt werden können. Die Chorionzotten sind zwar arteigenes, jedoch plasmafremdes Eiweiss. Es konnte daher wohl möglich sein, dass ein Abbau durch irgend welche Sekrete, die wir Fermente nennen wollen, stattfände und die man nachweisen könnte, wenn es glückte, in einem Zeitpunkte zu untersuchen, in dem die Fermente noch zirkulieren, also etwa drei bis zwanzig Tage nach Abschwemmung der Chorionzotte. Es zeigte sich jedoch Abderhalden bald, und es ist von zahlreichen Forschern bestätigt worden, dass das Serum von Schwangeren immer Plazentaeiweiss abbaut. Es kann das Ferment also nicht nur durch losgerissene Zotten ausgelöst werden, zumal auch das Serum schwangerer Stuten Plazentaeiweiss abbaut, obgleich bei dieser Tierart infolge besonderen Plazentarkreislaufes eine Abschwemmung von Chorionzotten in das mütterliche Blut wohl ausgeschlossen ist.

Es soll nicht unsere Aufgabe sein, die verschiedenen Hypothesen, die das Auftreten der Fermente in diesem Falle erklären sollen, aufzuzählen und zu prüfen. Wir begnügen uns mit der Tatsache, dass das Serum Schwangerer stets Plazentaeiweiss abbaut, während das Serum Nichtschwangerer keine Abbaufähigkeit aufweist, dass somit eine Serodiagnostik der Schwangerschaft, oder genauer: das Vorhandensein einer in Wechselbziehungen zu dem mütterlichen Blut stehende Plazenta oder deren Teile möglich ist. Dies muss als eine feststehende Tatsache angesehen werden, nachdem so viele ernst zu nehmende Forscher die Entdeckung Abderhaldens bestätigt haben, owohl ja noch einige wenige Autoren anderer Ansicht sind.

Überraschenderweise sind diese Fermente spezifisch auf Plazentaeiweiss eingestellt. Das Serum normaler Schwangerer baut nur Plazenta ab, nicht aber andere

ihr ähnliche Eiweissstoffe, im Gegensatz zu dem nichtspezifischen Abbau bei künstlich parenteral zugeführten plasmafremden Substanzen. Ich habe mich von dieser Spezifität durch viele Versuche überzeugen können. Sie ist auch von vielen Autoren bestätigt worden.

Diese wichtige Entdeckung ermutigte zur Anwendung der Methode für die Untersuchungen vieler pathologischer Zustände, auf die schon Abderhalden in seinen ersten Veröffentlichungen hingewiesen hatte.

Es soll nun unsere Aufgabe sein, festzustellen, wie sich das Serum Karzinom- und Sarkom-Kranker verhält, wenn man es in geeigneter Methodik zu Karzinom- und Sarkomgewebe fügt. Mit andern Worten: enthält das Serum solcher Kranker Fermente, die Karzinom oder Sarkomeiweiss abbauen? Ferner ist es theoretisch und praktisch wichtig zu erfahren, ob diese auftretenden Fermente auch spezifisch sind, d. h. ob sie nur Karzinom- und Sarkomgewebe abbauen, oder auch andere arteigene Eiweissarten. Schliesslich soll untersucht werden, ob diese Fermente auch im Blute Gesunder auftreten.

Es ist bekannt, dass sich einzelne Zellen von malignen Geschwülsten ablösen und in die Blutbahn gelangen können. Es war daher von vornherein denkbar, dass der Organismus auf ähnliche Weise mit der Bildung von Fermenten reagiert, wie es bei Vorhandensein einer Schwangerschaft der Fall ist.

Zum Nachweis eines etwaigen Fermentes stehen uns in der Hauptsache zwei Methoden zu Gebote: die Dialysiermethode und die optische Methode.

Wir können von einer genauen Beschreibung der Technik der Methode absehen, da dies ja in ausführlichster Weise von Abderhalden selbt geschehen ist. Wir werden diese Methoden nur zwecks besserer Übersicht in grossen Zügen beschreiben und nur auf die Punkte näher eingehen, die uns wichtig erscheinen.

Die Dialysiermethode beruht, wie oben schon angedeutet, auf folgendem Prinzip: die tierische Membran lässt das ganze Eiweissmolekül nicht diffundieren, wohl aber bereits die Peptone, also die ersten Abbauprodukte. Fügt man daher in einem Dialysierschlauch das zu untersuchende Serum zu dem Eiweisskörper, dessen Abbau man untersuchen will, so wird entweder der Eiweisskörper durch ein im Serum befindliches Ferment abgebaut und die Abbauprodukte diffundieren durch die Membran und erscheinen in der Aussenflüssigkeit, in der der Schlauch steht, oder es findet kein Abbau statt und damit keine Diffusion in die Aussenflüssigkeit. Die diffundierten Abbauprodukte werden nun durch geeignete Methoden nachgewiesen.

Die wichtigste Vorbedingung zur Ausübung der Methode ist die Vorbereitung des abzubauenden Gewebes (Substrat). Wir müssen folgende Bedingungen an ein gutes Substrat stellen:

1. es muss steril sein,
2. es muss absolut frei von Formelementen des Blutes und von auskochbaren Substanzen sein, die mit Ninhydrin, das man zum Nachweis der etwa durch Abbau gebildeten und diffundierten Produkte benutzt, eine Farbreaktion gibt,
3. es muss in sehr kleine Teile zerlegt werden, zum mindesten in nicht grössere Stücke als später zur Ausführung des Versuches unzerschnitten verwendet werden.

Ich ging bei der Vorbereitung des Substrates folgendermassen vor: Das ganz frische, meist durch Operationen gewonnene Geschwulstmaterial wird sorgfältig vom fremden Gewebe befreit und in kleine Stücke zersbnitten, wobei nicht versäumt wird, jedes Mal ein Stückchen zwecks mikroskopischer Diagnose zurückzulegen. Darauf wird in fliessendem Wasser das oberflächlich liegende Blut entfernt und dann wird durch

nochmalige Präparation möglichst alles nicht zum Tumor gehörenden Gewebe entfernt. Nun sollen die Formelemente des Blutes und die Lymphe restlos aus dem Gewebe entfernt werden. Nach Abderhalden soll man die Stückchen in fliessendem Wasser so lang kneten und waschen, bis das Gewebe „schneeweiss“ ist. Diese Methode, die bei Plazenta und manchen andern Organen mit viel Muskelkraft und Ausdauer meistens zum Ziele führt, versagt bei den meisten Tumoren ganz. Viele Sarkome und die meisten Karzinome sind derartig hart, dass es nicht möglich ist, blutfrei sie auf diese Weise zu bekommen, auch wenn man die Stücke mit dem Pistill ausdrückt. Das letzte ist bei manchen Sarkomen ganz unmöglich, da die Stückchen sehr schlüpfrig sind. Ich nahm daher sterilisierten, scharfkörnigen, feinen Sand und zertrümmerte und zerrieb die einzelnen Stückchen in der Reibschale mit dem Pistill in feinste Partikelchen. Dieser mit viel Wasser vermischte Brei wird durch öfteres Umschütten von dem Sande befreit und in einem Tuch in fliessendem Wasser des öfteren ausgepresst und gewaschen. Es ist erstaunlich, wie das blutigste Tumorgewebe auf diese Weise in kurzer Zeit schön weiss wird. Spectralanalysen des Wassers, in dem dann das Gewebe von neuem zerquetscht wurde, ergab immer Abwesenheit von Blutfarbstoff; ferner wurde so vorbereitetes Gewebe nie von dem Blutserum gesunder, aber mit Hämatomen behafteten Individuen abgebaut, während bluthaltiges Gewebe von solchem Serum regelmässig abgebaut wird, da das Serum in diesem Falle gegen Blutkörperchen gerichtete Fermente enthält. Daran ändert auch die Tatsache nichts, dass die Stromata der Blutkörperchen zurückbleiben können, also nur das Hämoglobin ausgepresst wird. Offenbar sind die farblosen Stromata doch so verändert, dass kein Abbau stattfindet. Andererseits geht die Zertrümmerung des Gewebes noch nicht soweit, dass etwa

ein Haufen unspezifischer Zelltrümmer übrig bleibt. Man kann in Schnitten stets noch die Art des Tumors diagnostizieren. Dieser Brei wird nun mit viel Wasser gekocht; es muss so lange gekocht werden, bis das Kochwasser auch nach schärfster Einengung nicht die geringste Farbreaktion mit Ninhydrin gibt, was ich bei meinen Substraten meist schon nach vier bis fünfmaligem Wasserwechsel erreichen konnte.

Beachtenswert ist der Vorschlag von Lindig, das Substrat unter gewissen Vorsichtsmassregeln zu trocknen und in feinstes steriles Pulver zu verreiben. Die Mischung der spezifischen und unspezifischen Bestandteile des Substrates ist in Pulverform viel gleichmässiger und bei sorgfältiger Präparation wird auf das einzelne Quantum weniger unspezifisches Gewebe kommen, als bei der gewöhnlichen Methode kommen kann. Eine andere Frage ist die, ob der Abbau bei so weiter Zertrümmerung der Zellen ein guter ist. Für Plazenta bejaht dies Lindig, über Karzinom und Sarkom sagt er nichts. Die Haltbarkeit des Pulvers soll eine sehr gute sein.

Ninhydrin = Triketohydrindenhydrat

$$C_6H_4 \begin{matrix} CO \\ CO \end{matrix} > C(OH)_2$$

Das Ninhydrin reagiert mit Abbauprodukten des Eiweissmoleküls unter Bildung eines violetten Farbstoffes, und zwar um so intensiver, je vollständiger der Abbau ist. Es eignet sich daher sehr gut um Abbauprodukte nachzuweisen, umsomehr, da die Reaktion sehr leicht erkennbar ist. Da die Ninhydrinreaktion benutzt wird, um im Dialysat nach Abbauprodukten zu fahnden, so darf das Substrat selbstverständlich keine auskochbaren Stoffe enthalten, die mit Ninhydrin reagieren.

Das so vorbereitete Substrat wird nun steril in destillertem Wasser, dem Chloroform zugefügt ist, aufbewahrt. Ausserdem überschichtet man das Wasser

mit Tuluol, in das der eingeschliffene Glasstöpsel eintaucht. Entnimmt man nur mit steriler Pinzette das Substrat, so ist es unbegrenzt haltbar. Wir haben Organe, die auf diese Weise schon seit einem Jahr ohne Nachbehandlung sich als brauchbar erwiesen haben.

Nun muss das Substrat auf seine Brauchbarkeit geprüft werden. Ich habe das Glück gehabt, dass gleich das erste Karzinom, das ich präparierte, sich als in hohem Masse brauchbar erwies. Es wurde vom Serum Karzinomkranker abgebaut, während die Sera Gesunder es nicht abbauten. Es war ein durch Operation (Prof. Wilms) gewonnenes branchiogenes Karzinom, das fast ohne Stroma und daher auch fast nicht durchblutet war. Es stellte sozusagen beinahe eine Reinkultur von Karzinomzellen dar. Solange ich dieses Substrat allein gebrauchte, hatte ich überhaupt keine Fehlresultate. Es fiel mir aber bald auf, dass, sobald ich mit anderen, jedoch ebenso sorgfältig vorbereiteten Substraten arbeitete, sich bald Fehlresultate einstellten. Ich liess nun stets einen Kontrollversuch mit Substrat 1 (das branchiogene Karzinom) mitlaufen und fand bald mit Sicherheit heraus, dass die mittels Substrat 1 ausgeführten Versuche, bis auf einige noch zu besprechende Ausnahmen, stets eine richtige Serodiagnostik ermöglichen, während andere Substrate keine so guten Resultate ergaben. Ich verwandte daher zu späteren Versuchen nur solche Substrate, die mit Karzinomsubstrat 1 übereinstimmende Resultate ergaben. Auf diese Weise eichte ich gewissermassen meine Substrate, ehe ich sie zu ausschlaggebenden Versuchen verwandte. Dabei ergab sich die betrübende Tatsache, dass von 16 von mir mit aller Sorgfalt und vieler Arbeit präparierten Karzinomen nur 3 sich als brauchbar erwiesen. Interessant, und bei Prüfung an einem grösseren Material auch praktisch wichtig, ist die Feststellung, was für Karzinomformen sich mit grosser Regelmässigkeit als

unbrauchbar erweisen. Die aus Leichen gewonnenen Karzinome erwiesen sich stets (3) als unbrauchbar; dasselbe fand ich bei Rectumkarzinome (4). Mammakarzinome (3) konnte ich ebenfalls nicht für brauchbar finden. Jedoch verdarben mir 2 aus anderen Gründen. Von 3 Magenkarzinomen erwies sich nur ein grosses, auf der Basis eines Ulcus entstandenes als brauchbar, ferner war das schon erwähnte branchiogene Karzinom brauchbar und noch zwei Lippenkarzinome, die aber eine sehr geringe Ausbeute gaben.

Wie kann man sich nun dieses Resultat erklären? Es ist an verschiedene Möglichkeiten zu denken. Zunächst: die chemische Zusammensetzung des Eiweissmoleküls ist ja noch lange nicht vollständig aufgeklärt. Wir kennen ja sicher noch nicht alle Bausteine, und ihre Reihenanordnung zu dem grossen Molekül ist uns auch nicht bekannt. Selbst wenn wir annehmen, dass sämtliche Eiweissarten dieselben Bausteine enthalten, so müssen wir doch aus biologischen Versuchen folgern, dass die Bindung der einzelnen Bausteine bei verschiedenen Eiweissarten verschieden ist. Es muss sehr viele Eiweissarten geben; dass dieses der Fall sein kann, ergibt folgende Rechnung. Nimmt man nur 20 verschiedene Bausteine an, so sind aus diesen 20 Bausteinen, wenn man nur allein die Reihenfolge der Bindungen ändert, bereits (nach Abderhalden) 2 432 902 008 176 640 000 verschiedene Produkte möglich. Daraus kann man folgern, dass es sehr wohl möglich ist, dass die Karzinome verschiedener Organe sehr verschiedene Eiweisssorten enthalten können. Da es sich herausgestellt hat, dass die Fermente bei nichtkünstlicher parenteraler Einfuhr plasmafremden Eiweisses sich als streng spezifisch erwiesen haben, so könnte es z. B. möglich sein, dass die durch ein Lippenkarzinom hervorgerufenen Fermente ein Mammakarzinom als Substrat nicht angreifen. Nach meinen Versuchen werden jedoch die unbrauch-

baren Substrate sehr oft von Serum Karzinomkranker abgebaut. Die Fehlresultate bestehen vielmehr fast immer darin, dass diese Substrate auch von Sera, deren Spender nicht an Karzinom erkrankt waren, abgebaut werden. Dies weist auf eine andere Erklärungsmöglichkeit hin. Es ist bei den meisten Karzinomen nicht möglich, dass Geschwulstmaterial von dem Gewebe, in das es wächst, zu trennen. So befindet sich bei einem noch so sorgfältig präparierten Magenkarzinom fast immer Teile der Magenwand. Lässt man nun das Serum eines Magen-Ulcus-Kranken auf ein solches mit Magenwandgewebe vermischten Magenkarzinom einwirken, so wird man oft Abbau nachweisen können, weil das Serum Ulcuskranker mit grosser Regelmässigkeit Magenwand abbaut. So einfach wie in diesem Beispiel liegen die Verhältnisse meistens nicht. Jedoch können auf diese Weise viele Fehlresultate durch „unreine", unbrauchbare Substrate erklärt werden. Die Fehlresultate jedoch, bei denen durch Serum sicherer Karzinom- und Sarkomkranker das betreffende Substrat nicht abgebaut wird, können durch unreine Substrate nur sehr gezwungen erklärt werden. Es wäre nämlich der Fall denkbar, dass ein Substrat so viel unspezifisches Gewebe enthält, dass bei einem oder dem anderen Versuche zu geringer Abbau erfolgt, um nachgewiesen zu werden. Das wäre besonders bei sehr weitgehender Zerkleinerung sehr unreiner Substrate möglich. Es muss sich aber in diesem Fall um ein sehr schlechtes Präparieren der Substrate und um eine sehr mangelhafte Kontrolle mittels des Mikroskopes handeln. Bei meinen Substraten dagegen halte ich diese Möglichkeit für ausgeschlossen. Auch bei sehr vermischtem Material konnte ich in jedem Stückchen genügend spezifische Zellen nachweisen. In Zukunft, nachdem eine grössere Anzahl einwandfreier Arbeiten vorliegen werden, könnte eher daran gedacht werden, die negativen Resultate

mit dem Fehlen von Fermenten zu erklären. Bei kachektischen Karzinomkranken steht es heute schon fest, dass ihr Serum oft kein Karzinomgewebe abzubauen vermag.

Selbstverständlich werden alle Organe peinlichst vom Blut befreit. Blutfreiheit ist die elementarste Forderung, die man an ein Substrat stellen wird. Bluthaltige Substrate werden von dem Serum vieler normaler Individuen abgebaut; genauer: Das Blut in den Substraten wird abgebaut. Ist in einem Organismus ein Hämatom vorhanden, so baut sein Blutserum mit grösster Regelmässigkeit rote Blutkörperchen ab. Man kann dies auch zur Prüfung des Substrates benutzen. Bringt man das Serum eines normalen Individuums, das vor 3—14 Tagen ein Hämatom erworben hat (bei jeder blutigen Operation kommt es zur Blutung in das Unterhautzellgewebe), zu dem zu prüfenden Substrat, so findet man stets Abbau, sobald das Substrat bluthaltig ist. Ich habe jedes Substrat auch noch dieser Probe öfters unterzogen. Gänzlich zu verwerfen ist die Behandlung des Substrates mit Wasserstoffsuperoxyd. Man bleicht damit das Gewebe, ohne ihm das Blut zu entziehen, und erschwert sich damit den Nachweis von Blut ausserordentlich.

Eine weitere Prüfung der Brauchbarkeit des Substrates ist folgende: Erhitzt man das Serum auf 56 bis 58° eine Stunde lang, so verliert er seine Fähigkeit, Proteine abzubauen. Nennen wir die Stoffe, die den Abbau bewirken, Fermente, so kann man von einer Inaktivierung des Serum sprechen. Führt man ein solches inaktiviertes Serum zu dem Substrat, so darf kein Abbau stattfinden, d. h., das Substrat darf in diesem Falle keine diffusiblen Substanzen abgeben.

Ferner kann man auch noch folgende Prüfung ausführen: Das Substrat wird in ein steriles Erlenmeyerkölbchen mit sterilem, frisch destilliertem Wasser während 20 Stunden in den Brutschrank gebracht. Darauf

wird filtriert, der Filterrückstand wird gekocht und von neuem filtriert. Die vereinigten Filtrate werden einer scharfen Prüfung mit Ninhydrin unterzogen. Sie muss negativ ausfallen. Endlich kann man das Substrat einem Tiere (am besten Hund) implantieren, nachdem das Serum des Versuchstieres als nicht abbaufähig erkannt wurde. Nach etwa 5 Tagen untersucht man, ob das Serum dieses Tieres das Substrat abbaut. Ist das implantierte Stück resorbiert, so findet man Abbau, sobald das Substrat überhaupt abbaufähig ist. Ich halte diese letzte Prüfung für überflüssig, sobald man die Organe auf oben beschriebene Weise eicht. Diese Prüfung ist jedoch, wie auch Abderhalden betont, ein wichtiger Prüfstein für den Anfänger. Er kann sich auf diese Weise in der Methode üben. Es dürfte sich niemand mit der Methode an klinische Fragestellung versuchen, der nicht im Tierversuch beweist, dass er die Methode beherrscht. Es wird sich wohl niemand unterfangen, wichtige wissenschaftliche Probleme zu lösen versuchen, bei denen er quantitative Analysen ausführen muss, ohne sich vorher durch zahlreiche Versuche überzeugt zu haben, dass er die Methoden der quantitativen Analysen gründlich beherrscht.

Bei der Gewinnung des Blutserum ist es ausserordentlich wichtig, dass dieses frei von Formelementen des Blutes ist, sowie dass keine Hämolyse eintritt. Zerfallen nämlich die Formelemente des Blutes, so geben sie meist proteolytische Fermente ins Serum ab, und bewirken Abbau, obwohl im Organismus keine Fermente frei kreisten. Das Blut muss spontan bei Zimmertemperatur gerinnen und das Serum muss durch Abgiessen oder vorsichtiges Abpipettieren gewonnen werden. In den Eisschrank darf das Blut nicht kommen, da das sich bildende Condenzwasser Hämolyse bewirkt. Das Serum muss von Anfängern stets und später im Zweifelsfalle spectroskopisch auf Anwesenheit von Hämo-

globin geprüft werden. Es muss ferner in einer elektrischen Zentrifuge 2—3 Mal scharf zentrifugiert werden, bis das vorsichtig abpipetierte Serum keine Blutkörperchen mehr aufweist. Es muss ausserdem steril sein. Die Pipetten und die Röhrchen müssen ebenfalls steril und ausserdem trocken sein.

Das Serum wird nun zu dem Organ in den Schlauch mittels Pipette gebracht. Die Schläuche müssen vorher auf Undurchlässigkeit gegen Eiweiss und gleichmässige Durchlässigkeit gegen Pepton geprüft werden. Es erwiesen sich viele von der Fabrik gelieferte Schläuche als unbrauchbar. Die geprüften Schläuche werden geradeso wie die Substrate steril aufgehoben und halten sich sehr lange brauchbar, wenn man sie nicht länger als $^1/_4$ Minute jedesmal kocht vor dem Gebrauch. Langes Kochen macht undicht gegen Peptondiffusion. Sie sind gegen manche Schädlichkeiten sehr widerstandsfähig. Ich musste einmal die Versuche einige Wochen aussetzen und fand beim Öffnen des Schrankes zwei vergessene Schläuche ganz mit Schimmel- und anderen Pilzkolonien bedeckt. Trotzdem erwiesen sie sich nach Säuberung bei peinlichster Prüfung noch als brauchbar.

Das Einfüllen des Serums in den Schlauch muss sehr vorsichtig vorgenommen werden. Ich nehme dabei die Pipette in beide Hände, dermassen, dass die eine Hand möglichst weit unten fasst, setze mich vor den Tisch, stütze beide Ellenbogen auf und lasse dann vorsichtig ab. Auf diese Weise kann mit aller Sicherheit vermieden werden, dass das Serum die Innen- oder Aussenseite des Dialysierschlauches benetzt. Vermeidet man dies Benetzen, so ist es nicht nötig, die Innenflächen des Schlauches, die von dem später auf das Serum zu schichtende Tuluol nicht erreicht werden, auszuwaschen, um zu vermeiden, dass das daran befindliche Serum später im Brutschrank austrocknet und durch Zerstäuben zu Misserfolgen führt. Als ich durch

die Güte Prof. Abderhaldens an dem von ihm geleiteten Institut die Methode erlernen und einüben durfte, mussten wir diese gefürchtete Prozedur noch so ausführen, dass der Schlauch zwischen die Endphalangen des Daumen und Zeigefingers krampfhaft eingeklemmt und ausgewaschen wurde. Die Endphalangen sind aber bei vielen Individuen zu klein, um den Schlauch gut und bequem abzuschliessen. Kommt etwas Wasser zu dem Serum, so wird die Konzentration des Serums des Haupt- und Kontrollversuchs verschieden, was zu Fehlresultaten Anlass gibt. Ich verwandte dann durch Schrauben zu verstellende Schlauchklemmen mit parallel laufenden Backen als den einfachsten und billigsten Apparat. Jetzt unterlasse ich diese innerliche Waschung ganz. Das Abspülen der Aussenfläche des Schlauches hat ebenfalls keinen grossen Wert. Denn, wenn wirklich Serum die Aussenflächen benetzt hat, so muss man sehr gründlich waschen und wässern, um das Serum, das in den feuchten Schlauch sehr rasch eindringt, gänzlich zu entfernen. Man muss etwa eine halbe Stunde waschen, wie ich durch Versuche feststellte. Ein so gründliches Waschen habe ich aber nie gesehen. Es ist auch gar nicht ausführbar im klinischen Betrieb. Wäscht man nur einige Minuten, so bleiben oft noch Reste zurück, die das Resultat beeinträchtigen. Kam es im Anfang einmal noch vor, dass die Aussenseite des Schlauches mit dem Serum benetzt wurde, so habe ich stets einen anderen Schlauch der Flasche entnommen.

Ich glaube, dass dies ein sehr wichtiger Punkt ist, der Beachtung verdient. Geht man jedoch beim Pipettieren des Serums so vor, wie oben beschrieben, so kann man selbst bei etwas unruhiger Hand das Benetzen stets vermeiden.

Der Schlauch mit Inhalt wird nun in ein steriles, trockenes Erlenmeyerkölbchen gestellt, in das man vorher genau 20 ccm steriles, frisch destilliertes Wasser

eingefüllt hat. Nun wird das Serum und die Aussenflüssigkeit dick mit Toluol überschichtet, um eine Verdunstung und Infektion zu vermeiden. Das ganze kommt für 16 Stunden in einen Brutschrank, der nur für diese Dialysierversuche benutzt wird. Zur Kontrolle stellt man in genau derselben Versuchsanordnung einen Schlauch mit ein, der dieselbe Menge Serum enthält, aber kein Substrat. Jetzt wird die Aussenflüssigkeit auf Anwesenheit diffundierter Abbauprodukte geprüft.

Dazu stehen uns folgende Methoden zur Verfügung:

1. Die Ninhydrinreaktion.
2. Die Biuretreaktion.
3. Der Tierversuch.
4. Die quantitative Analyse des Stickstoffgehalts des Dialysats.
5. Die Sulfosalicylsäure-Reaktion.
6. Die Methode zum Nachweis von Eiweiss von Spiegler-Pollaci.

Von diesen Methoden haben wir regelmässig nur die Ninhydrin- und Biuretreaktion angewendet.

Die Ninhydrinreaktion hat zwei grosse Vorteile: Die Reaktion ist durch die Bildung blauen Farbstoffes bei Anwesenheit von mässigen Mengen der nachzuweisenden Stoffe sinnfällig, bei sehr geringen Mengen bei einiger Übung noch deutlich und sicher genug. Diesem Vorteil stehen aber ausserordentlich grosse Nachteile gegenüber: Das Serum allein gibt stets dialysierbare Substanzen ab, sodass der Kontrollversuch mit „Serum allein“ fast immer schon eine schwach positive Färbung aufweist, auch wenn man das Serum dem Patienten in nüchternem Zustande entnimmt. Fällt der Versuch mit Substrat + Serum positiv aus, so handelt es sich also in vielen Fällen um Addition. Der positive Ausfall wird an der mehr oder minder dunkleren Färbung gegen den Kontrollversuch abgelesen. Damit stürzt uns ein Heer von Fehlerquellen entgegen. Zunächst:

die beiden miteinander zu vergleichenden Flüssigkeiten + Ninhydrin müssen peinlichst genau gleich lange Zeit und gleichmässig gekocht werden, da sonst die Konzentration der Flüssigkeit und damit ihre Farbe ungleichmässig wird. Engt man z. B. gleich grosse Flüssigkeitsmengen mit genau gleichmässigem Inhalt von Pepton + gleicher Menge von Ninhydrin ungleich ein, so zeigen die beiden Flüssigkeiten einen Farbunterschied. Daher darf auch kein Tropfen überfliessen beim Kochen. Abderhalden hat ganz bestimmte Vorschriften über die Art des Kochens abgegeben, die eine grosse Aufmerksamkeit und ein scharfes Auge erfordern. Das absolut gleichmässige Kochen ist sehr schwer. Sehr viele Versuche werden an dieser Klippe gescheitert sein. Abderhalden hat einen Apparat angegeben, in dem in einem Paraffinbad von 150° alle Proben eines Versuches auf einmal gekocht werden. Dieser Apparat hat grosse Vorteile, denn es werden erstens alle Proben gleichmässig gekocht und zweitens wird eine grosse Zeitersparnis erzielt. Es bedarf aber noch eingehender Versuche, bevor dieser Apparat rückhaltslos empfohlen werden kann. Jedenfalls würde er bei guten Resultaten einen grossen Fortschritt bedeuten.

Ferner erscheint eine nicht zu konzentrierte farbige Flüssigkeit in dickerer Schicht dunklerer als in dünnerer Schicht. Die Reagenzgläser müssen daher gleich weit sein. Man muss die Proben gegen einen weissen Hintergrund, am besten gegen ein beleuchtetes Milchglas halten und niemals in dem Reagenzglasständer die Beurteilung vornehmen. Das Ninhydrin reagiert auf Schweiss, Epidermisschuppen und Speichel sehr scharf, man darf daher die Schläuche nicht mit den Fingern anfassen. Die Pipetten müssen aus demselben Grund besonders sorgfältig gereinigt werden, da beim Saugen fast regelmässig etwas Speichel in den obersten Teil der Pipette kommt. Die Reinigung geschieht daher oft in

unzweckmässiger Weise: die angesaugte Reinigungsflüssigkeit wird natürlicherweise die Saugröhre der Pipette nie ganz ausfüllen, da sonst zu leicht die Reinigungsflüssigkeit in den Mund des Untersuchers kommt. Wird nun die Flüssigkeit wieder durch die Spitze herausgelassen, so wird der oberste Teil, in dem der Speichel sitzt, nicht gesäubert und es kann daher durch Verunreinigung zu Fehlresultaten kommen. Man dreht daher zweckmässig die Pipette herum und lässt die Reinigungsflüssigkeit zum Saugrohr herauslaufen. Oder man saugt mit der Wasserstrahlvakuumpumpe die Reinigungsflüssigkeit durch. Sämtliches Glasmaterial muss im Ofen getrocknet werden.

Weitere Fehlerquellen können auch die Siedestäbe, die zum gleichmässigen Kochen und zur Vermeidung des Überkochens unbedingt nötig sind, verursachen. Sie müssen stundenlang ausgekocht werden, um ihren Farbstoff zu verlieren, der die Reaktion stört. Dann müsssen sie scharf getrocknet und möglichst steril aufgehoben werden. Dabei kann es zum Auftreten einer Fehlerquelle kommen, die wert ist, auch in dieser Arbeit genannt zu werden, zeigt sie doch, wie subtil die ganze Methode ist: Ein Forscher hatte andauernd positive Resultate bei wahlloser Auswahl der Fälle. Nach vieler Mühe gelang es Abderhalden, die Fehlerquelle aufzudecken: die Siedestäbe waren unvollkommen getrocknet und das Innere war feucht geblieben. In dieser feuchten Schicht hatten sich, von aussen unbemerkt, Pilzkolonien angesiedelt und bewirkten beim Auskochen die positive Reaktion.

Ferner kann das Dialysat und das Serum bei ungenügender Überschichtung mit Toluol im Brutschrank verschieden stark eindunsten. Oder die einzelnen Ninhydrinzugaben sind nicht genau gleich abgemessen. Ninhydrin ist ausserdem sehr empfindlich gegen Säure und Alkalien; daher darf man nur destilliertes Wasser benutzen,

und in den Arbeitsräumen dürfen keine alkalischen oder sauren Dämpfe entwickelt werden.

Einen Teil der Schwierigkeiten kann man durch Vordialyse des Serums beseitigen. Man dialysiert gegen 0,9 %ige Kochsalzlösung, die durch Zu- und Abfluss ständig erneuert wird; und zwar muss innerhalb 6—7 Stunden 5 Liter Flüssigkeit durchlaufen. Durch die Vordialyse werden die stickstoffhaltigen Substanzen entfernt, die das Serum an und für sich an das Dialysat abgibt und die in genügender Konzentration mit Ninhydrin reagieren. Diese Methode ist von Abderhalden und Wildermuth nur für die Schwangerschaftsreaktion ausgearbeitet worden und muss für andere Fragestellungen noch erprobt werden. Ausserdem ist die Vordialyse auch für den klinischen Betrieb zu zeitraubend.

Vorzüglich dagegen erweist sich die Ninhydrinreaktion zur Prüfung der Organe. Fehlerquellen, die diese Versuche schädigen können, sind nur wenig vorhanden. Unentbehrlich geradezu ist die Ninhydrinreaktion bei Prüfung der gleichmässigen Durchlässigkeit der Hülsen gegen Pepton.

Immerhin ist aus diesem allen ersichtlich, dass die Ninhydrinreaktion nur mit vieler Um- und Vorsicht ausgeführt werden kann.

Viel einfacher gestaltet sich die Biuretreaktion. Die meisten Fehlerquellen der Ninhydrinreaktion fallen weg, weil keine quantitative Unterscheidungen der Farbentöne nötig sind. Der Kontrollversuch von Serum allein fällt stets negativ aus, weil das Serum keine dialysablen Produkte in genügender Konzentration abgibt, die eine positive Biuretreaktion auslösen. Wir haben diese Angabe Abderhaldens vollauf bestätigen können.

Die Biuretreaktion hat aber einen grossen Nachteil: sie ist sehr schwierig abzulesen. Der schmale, rosaviolette Ring, der sich an der Berührungsfläche

des überschichteten Kupfersulfat findet, ist bei schwacher Reaktion ziemlich schwer zu erkennen. Viele Untersucher können ihn überhaupt nicht mit Sicherheit erkennen, offenbar, weil ihre Netzhaut auf die schwachviolette Färbung nicht reagiert. Immerhin muss gesagt werden, dass viele Untersucher, so auch ich, im Anfange nichts sehen, und doch später durch Übung der Netzhaut bezw. der Sehcentra zu einer sicheren Beurteilung gelangen. Es geht ihnen ähnlich wie dem Anfänger beim Mikroskopieren. Man muss manche Dinge erst sehen lernen. Wer aber die positive Biuretreaktion mit Sicherheit erkennen kann, soll ihr unbedingt den Vorzug geben. Sie ist auch viel billiger als die Ninhydrinreaktion. Ich habe die Biuretprobe, ausgenommen die ersten Versuche, meist noch ausser der Ninhydrinreaktion ausgeführt und dabei die grosse Zuverlässigkeit erproben können. In vielen Versuchen haben wir sie allein angewandt und zwar mit ausgezeichnetem Resultat.

Angesichts der Schwierigkeit des Ablesens der Biuretprobe und der vielen Fehlerquellen bei der Ninhydrinreaktion sind andere leicht ausführbare und genügend empfindliche Methoden zum Nachweis von Eiweiss sehr wünschenswert. Es sind noch empfohlen worden die Sulfosalizylsäure und die Methode von Spiegler Polaci. Letzte ist von Abderhalden bezw. seinen Mitarbeitern geprüft worden und hat gute Resultate ergeben. Eigene Erfahrungen fehlen mir über diese beiden Methoden. Ebensowenig habe ich die anderen Methoden zur Prüfung des Dialysats ausüben können; sie sollen daher nur kurz gestreift werden.

Abderhalden hat gefunden, dass man die bei einem Tiere vorhandenen Abwehrfermente durch Transfussion des Blutes auf ein anderes Tier übertragen kann. Man kann jedoch auch durch Einspritzung des Dialysates, das Abbauprodukte enthält, bei dem betreffenden

Versuchstier Abwehrfermente derselben Art hervorrufen, die den Abbau der in dem Dialysat enthaltenen Abbauprodukte bewirkt haben (Abderhalden und L. Grigorescu).

Hohen wissenschaftlichen Wert hat, zum Nachweis der Abbauprodukte, die quantitative Bestimmung des Stickstoffes im Dialysat. Am besten hat sich bewährt die etwas modifizierte Mikro-Kjeldahl-Methode, wie sie von Pregl und Folin ausgearbeitet ist. Es sind mit dieser Methode die Resultate der Ninhydrinreaktion bestätigt worden. Bei der Analyse des Stickstoffgehaltes im Dialysat zeigt sich besonders deutlich, dass das Serum an und für sich schon dialysable N-haltige Substanzen enthält, z. B. Harnstoff, Ammoniak, ferner Aminosäuren, besonders auf der Höhe der Verdauung, die bei positivem Abbau nur vermehrt werden, während sie bei negativem Abbau innerhalb der Fehlergrenzen gleichbleiben. Folgende von Abderhalden und Fodor bestimmte Werte zeigen sehr schön die Unterschiede des Stickstoffgehaltes bei positivem und negativem Abbau.

Klinische Diagnose	Ergebnis der Ninhydrinreaktion		Ergebnis der Stickstoffbestimmung. 100 ccm Dialysat enthalten N in mg.	
	Serum	Serum + Plazenta	Serum	Serum + Plazenta
Gravida	—	+	0,438	1,110
Gravida	—	+	0,771	1,054
Gravida	—	+	1,821	3,643
Nongravida (normal) .	—	—	1,065	1,071
„	—	—	1,132	1,064
„ (Karzinom) .	—	—	1,092	1,126
„ (Kystom) .	—	—	1,339	0,969
„ (Karzinom) .	—	—	1,233	1,244
Gravida	—	+	0,061	1,070
„	—	++	0,465	1,446

Die Methode ist jedoch für den täglichen Gebrauch in der Klinik zu zeitraubend.

Dies wären die wichtigsten Methoden zum Nachweis von Abbauprodukten im Dialysat.

Abbauprodukte können aber auch, solange sie sich noch im Serum selbst befinden, nachgewiesen werden. Am besten ausgearbeitet ist die von Abderhalden angegebene sogen. optische Methode.

Das Prinzip dieser Methode besteht, wie oben schon erwähnt, darin, dass die Abbauprodukte ein anderes Drehungsvermögen aufweisen, wie das abzubauende Eiweiss. Abderhalden lässt zwar kein Eiweiss abbauen, wie bei der Dialysiermethode, sondern Pepton. Dies hat seinen Grund darin, dass man in Eiweisslösungen das Drehungsvermögen nicht feststellen kann. Die praktische Erfahrung hat gelehrt, dass die Resultate sich gleichbleiben, trotzdem das Ferment ja schon ein Spaltungsprodukt des Eiweisses angreift. Doch muss das Pepton möglichst hochmolekular sein, da zu tiefe Abbaustufen von manchen Sera nicht abgebaut werden. Abderhalden hat daher eine Methode ausarbeiten müssen, die die Herstellung solcher Peptone aus den zu prüfenden Substraten ermöglicht. Dies Verfahren ist nicht sehr schwer auszuführen und die dabei benötigten Apparate sind nicht sehr teuer. Es erübrigt sich das Verfahren zu beschreiben, da ich die optische Methode aus noch näher anzugebenden Gründen leider nicht habe anwenden können.

Der Versuch selbst gestaltet sich sehr einfach: Es werden 1,1 ccm Serum + 1,1 einer 5—10 %igen Peptonlösung in ein 2 ccm enthaltendes Polarisationsrohr gebracht und das Drehungsvermögen festgestellt, nachdem das Gemisch 37 ° angenommen hat. Auf dieser Temperatur muss es gehalten werden. Man liest in der Folge das Drehungsvermögen etwa 8 mal in den nächsten 36 Stunden ab. Ergibt die Differenz der

höchsten und niedrigsten Werte höhere Zahlen, als 0,04 Grad, so wird daraus auf eine Spaltung des Peptons geschlossen. Die Fehlergrenze der Ablesung wird sehr hoch auf 0,04 Grad angenommen, obgleich, nach Abderhalden, die meisten Untersucher auf 0,01 Grad genau einstellen können. Bei Spaltungen des Peptons treten stets bedeutend höhere Differenzen auf, als 0,05 Grad. Zur sicheren Ablesung bis auf hundertstel Grade bedarf es natürlich eines vorzüglichen Polarisationsapparates. Abderhalden hat noch verschiedene Verbesserungen für solche Apparate angegeben, die speziell für seine Methode verwendet werden können. Zum Beispiel einen elektrischen Heizapparat, der mit dem Polarisationsapparat verbunden ist und gestattet, die Röhren nebst Inhalt auf konstanten Temperaturen zu halten. Schliesslich ist es Abderhalden und Wildermuth noch gelungen, einen Apparat zu konstruieren, der das Drehungsvermögen einer Flüssigkeit fortlaufend automatisch registriert. Damit ist anstelle des bei Erkennung so geringer Helligkeitsunterschiede leicht ermüdenden Auges die, bei guter Funktion, unfehlbare, objektive Maschine getreten. Das optische Verfahren ist eine streng wissenschaftliche Methode und weist in der Hand eines einigermassen geschickten und gewissenhaften Experimentators ausgezeichnete Erfolge auf. Jedoch Nachteile hat auch sie. Zunächst: der Polarisationsapparat ist sehr teuer. Es haben noch wenige Kliniken sich entschliessen können, ihn sich anzuschaffen. Das Fehlen eines solchen Apparates ist auch der Grund, weshalb ich leider unsere Fälle nicht auch mittelst der optischen Methode untersuchen konnte. Es wird noch die Zeit kommen, in der diese Methode und ihre Wichtigkeit allgemein anerkannt werden wird und der Staat sich ebenso leicht entschliessen wird, etwa tausend Mark für einen solchen Polarisationsapparat, wie etwa jetzt viele Tausende für Radium oder Meso-

thorium auszugeben. Der Polarisationsapparat ist ausserdem für viele andere wissenschaftliche Versuche zu gebrauchen, und es wird für alle diejenigen, die einmal an solchem Apparat gearbeitet haben, fast unmöglich sein, mit den alten primitiven Instrumenten zu arbeiten, die jetzt in den meisten Laboratorien die Geduld der Untersucher auf eine harte Probe stellen.

Ein zweiter Nachteil besteht darin, dass man zur Bereitung des Peptons grosse Mengen von Substraten braucht. Dies fällt besonders bei Verarbeitung von Tumoren ins Gewicht, da die operierten Tumore meist klein sind. Immerhin lässt sich auch diese Schwierigkeit vermeiden. Wir verarbeiteten z. B. ein mannskopfgrosses Sarkom, das uns für lange Zeit genügend Pepton geliefert hätte. Bei Karzinom kann man sich so helfen, dass man gegebenenfalls auch inoperable Tumoren reseziert, was den Patienten ja keinen Schaden bringt, im Gegenteil meist grosse, wenn auch vorübergehende Erleichterung. (Dies ist natürlich nur dann ausführbar, wenn es zu einer Probelaparatomie bezw. Inzision gekommen ist).

Bei der Schwangerschaftsreaktion fällt diese Schwierigkeit ganz weg, da Plazentaeiweiss stets in genügender Menge vorhanden ist. Man kann ausserdem auch schon Plazentapepton im Handel bekommen, allerdings zu einem sehr teuren Preis. Es wäre im Interesse der Wissenschaft sehr zu begrüssen, wenn wenigstens die Frauenkliniken sich entschliessen könnten, neben der Dialysiermethode bei der Schwangerschaftsreaktion noch die optische Methode ausüben zu lassen.

Wie intensiv auf diesem neuen Gebiete der Forschung gearbeitet wird, kann man auch daran erkennen, dass uns ausser den oben genannten noch viele Methoden und Möglichkeiten zum Nachweis von Abbauprodukten zur Verfügung stehen. Zwei von ihnen sollen noch kurz erwähnt werden, weil sie uns von besonderem Interesse zu sein scheinen.

Die ideale Art des Nachweises der Abbauprodukte ist ihre direkte Isolierung von Eiweiss. In der Tat liegt schon eine brauchbare Methode vor. Michaelis und Rona fällen das Eiweiss des Serums mittels kolloidalem Eisenhydroxyd gänzlich aus. Michaelis und von Lagermarck stellten im Filtrat die Ninhydrinreaktion an und verglichen dann die Ergebnisse von „Serum allein" und Serum + Substrat. Ihre Erfolge waren jedoch keine guten, was Abderhalden auf die wechselnde Menge der Stickstoffadsorbtion zurückführt. Abderhalden und Paquin führten die Mikrostickstoffbestimmung im Filtrate aus, wobei sie ausgezeichnete Resultate erzielten.

Die Enteiweissung ist jedoch ziemlich schwierig auszuführen; sie ist aber eine exakte wissenschaftliche Methode, die einen Beweis mehr für die tatsächliche spezifische Spaltung von Eiweiss durch im Serum enthaltene Fermente liefert.

Dagegen ist rein praktischer Natur die Methode zum Nachweis von Abbau mittelst gefärbter Substrate (Abderhalden).

Das Gewebe wird in einer Lösung von Carmin + Ammoniak 24—48 Stunden gefärbt. Darauf wird solange gewaschen, bis das Wasser farblos abläuft. Das so gefärbte Gewebe wird mit etwas Serum zusammengebracht und schon nach wenigen Stunden kann man den Abbau daran erkennen, dass das Serum durch Freiwerden von Farbstoff rot wird. Bei negativem Resultat bleibt das Serum klar. Es liegen noch nicht genügend Erfahrungen in dieser Methode vor. Immerhin waren die Resultate, die Abderhalden erhielt, sehr ermunternd. Es zeigte sich jedoch, dass das Carmin nicht in allen Fällen gute Resultate ergab. Es muss also noch nach anderen Farbstoffen gesucht werden, die geeigneter sind. Das Verfahren hat so viele Vor-

züge rein praktischer Natur, dass das Auffinden eines geeigneten Farbstoffes sehr erwünscht wäre.

Wir haben zu unsern Untersuchungen, deren Resultate in beiliegender Tabelle wiedergegeben sind, ausschliesslich das Dialysierverfahren mit Untersuchung des Dialysates mittels der Ninhydrin- oder Biuretreaktion angewandt. Die optische Methode, die zur Zeit, als ich diese Arbeit anfing, ebenfalls gut ausgearbeitet war, konnte ich leider mangels eines geeigneten Polarisationsapparates nicht ausüben.

Andere Methoden sind auch heute noch entweder nicht sicher genug ausgebaut oder zu zeitraubend für den klinischen Betrieb.

Ich habe in nachfolgender Tabelle nur solche pathologische Fälle aufgenommen, die durch histologische Diagnose ohne jeden Zweifel als Sarkom oder Karzinom festgestellt werden konnten. Es ist dies für die Bewertung des Resultates von grösster Wichtigkeit. Klinische Diagnosen haben oft keine allzugrosse Beweiskraft. Viele Sektionen beweisen das. Die Diagnostik am Lebenden hat eben ihre Grenzen, auch für den Besten. Wir können daher auch die Resultate bei normalen Individuen nur dann als beweisend anerkennen, wenn mit Sicherheit erwiesen ist, dass die Betreffenden nicht an Sarkom oder Karzinom leiden. Diese Sicherheit bietet uns nur eine sehr sorgfältige Sektion. Jedoch liegen bei Untersuchungen auf Karzinom insofern günstige Verhältnisse vor, als wir ja wissen, dass Karzinome bei jugendlichen Individuen so selten sind, dass man praktisch einen Menschen bis cirka 25 Jahren als frei von Karzinom ansehen kann, besonders wenn auch eine Untersuchung vorausgeht. Die Ausfälle der Untersuchungen auf Karzinom bei normalen jugendlichen Personen können daher als beweisend gelten. Dasselbe kann von der Untersuchung auf Sarkom nicht gesagt werden, da das Sarkom ja genügend oft in jedem Le-

bensalter vorkommt. Insbesondere gilt das bei positiven Resultaten bei Patienten, die wir nach einer klinischen Untersuchung für frei von Sarkom halten. Es ist ja ein so alltägliches Vorkommnis, dass manche von diesen untersuchten Personen trotzdem irgendwo versteckt einen malignen Tumor in sich bergen und gerade für solche Fälle wäre eine Frühdiagnostik mittels der Abderhalden'schen Methode von ungeheurer Wichtigkeit.

Ausser auf Karzinom und Sarkom haben wir regelmässig die Sera auf Gehirn und Plazenta geprüft. Es ist dies besonders für die Einstellung der Substrate von grosser Wichtigkeit. Eine Entscheidung, die Spezifität des Abbaues ohne Mitprüfen anderer Organe ist natürlich nicht möglich. Die Bewertung der Resultate des Abbaues auf Plazenta ist eindeutig, da in unsern Fällen eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Nicht ganz so verhält es sich mit dem Ausfall der Prüfung auf Gehirn, weil die Fälle nicht psychiatrisch untersucht wurden. Da für die Kontrollversuche bei unserer Arbeit lediglich die negativen Ausfälle von Wert sind und diese in der Mehrheit sind, fällt dieser Umstand nicht weiter ins Gewicht, besonders da gröbere psychische Anomalien ausgeschlossen sind.

Zum Verständnis der Tabelle sind noch einige Erklärungen vorauszuschicken. Ist in der Rubrik „Serum in ccm" das Zeichen des Ausfalles, + oder — in Klammern gesetzt, so bedeutet dies, dass die Reaktion von Serum allein schon positiv war, während die Reaktion von Serum + Substrat deutlich stärker positiv ausfiel. Dadurch wird die Tabelle übersichtlicher und das Ablesen wird erleichtert. Ein Sternchen bei dem + oder — Zeichen bedeutet, dass die Biuretreaktion angewandt wurde, während für gewöhnlich die Ninhydrinreaktion ausgeführt wurde.

Wird der Ausfall in der ersten Rubrik (unter Karzinom) vermerkt, so bedeutet dies, dass mit dem oben erwähnten branchiogenen Karzinom oder einem auf es geeichten Karzinomsubstrat geprüft wurde.

In der letzten Rubrik (ohne Überschrift) werden die Resultate auf verschiedene nicht regelmässig gebrauchte Substrate vermerkt.

Sarkomsubstrate habe ich nur 2 präpariert: 1 Spindelzellen- und 1 Rundzellensarkom. Beide erwiesen sich als brauchbar.

Ich habe in der Reaktion keinen Unterschied merken können zwischen Rundzellen- und Spindelzellensarkom. Darum ist in der Tabelle bei Sarkom dieses histologische Unterscheidungsmerkmal nicht erwähnt.

Die beiden negativ reagierenden Sarkomfälle habe ich mit beiden Substraten geprüft und trotzdem hat sich der Ausfall nicht geändert.

Alle gegen die Regel verstossende Resultate habe ich sorgfältig nachgeprüft, aber zur Kontrolle auch viele Resultate, die den Erwartungen entsprachen.

Wenn in der letzten Rubrik vermerkt steht: „Normales Individuum“, so soll das heissen, dass ein Tumor klinisch ausgeschlossen werden konnte. Meist hatten diese Patienten kleine Wunden, Panaritium, Knochenbrüche u. dergl.; also ohne jede pathologische Veränderung waren diese Individuen nicht. Der Ausdruck ist nur zum besseren Verständnis angewandt worden.

(m.) = männlich.
(w.) = weiblich.

Nr.	Fall	Serum in ccm	Ergebnis: Serum allein	Serum + Ca.	Serum + Sa.	Serum + Gehirn	Serum + Plazenta		Histologische Diagnose bei Geschwülsten / Klinische Diagnose bei anderen Fällen
1	W. Ga. (m.)	1,5	(—)	+	—	—	—		Magen Ca.
		1,0	—	+	—	—	—		
2	E. Li. (m.)	1,5	(—)	+	—	—	—		
		1,0	—	+	—	—	—		Magen-Ca.
3	K. Sei. (m.)	1,5	(—)	—	+	—	—		
		1,0	—	—	+	—	—		Gliosarkom (d. Gehirns).
4	E. Do. (w.)	1,5	(—)	+	—	—	—		Mamma-Ca.
5	M. Hei. (m.)	1,5	+	—	+	—	—		
		1,0	—	—	+	—	—		Osteosarkom des Femurs mit Spontantr.
		1,0	—	—	+	—	—		Wiederholung des Versuchs.
6	Frau We.	1,5	—	—	+	—	—		
		1,0	—	—	+	—	—		Oberschenkelsarkom
7	M. Ka. (w.)	1,5	(—)	—	+	—	—		Kiefersarkom
8	H. Ge., 20j.	1,5	—	—	—		—		Normales Individuum (m.)
9	L. Ru. (m.)	1,0	—	+	—	—	—		Kiefer-Ca.
10	Brü. (w.)	1,0	—	—	+	—	—		Oberarmsarkom
11	N. N. (w.)	1,5	—	—	—		—		Normales Individuum, 21 J.
								Ca. 2	
12	Math. (m.)	1,0	—	++	—	—	—		Branchiogenes Ca.
13	Frau Str.	1,5	+	+	+				Gliosarkom.
		1,0	(—)	—	+	—	—	+	Wiederholung.
		1,0	(—)	—	+				„
14	Ch. Ha. (m.)	1,5	—	—	—		—	+	Normales Individuum, 19 J.
15	X. Y. (w.)	1,0	—	—	+	—	—		
		1,5	—*	—*	+*	—*	—*		Epulis.
16	H. Ra. (m.)	1,5	(—)	+	—	—	—		Verjauchtes Ca der Blase.
								Ca. 3	
		1,0	—*	+*	—*			+	
17	Frau Ca.	1,5	—	++	—	—	—		Inoperables Leber-Ca.
18	Ch. Wa. (m.)	1,5	—	—	—		—		Normales Individuum, 18 J.
19	W. Fi. (m.)	1,5	—	—	—			+	„ „ 22 J.
20	C. Wag.	1,5	(—)	+	—	—	—		
								Ca. 5	
		1,0	—*	+*	—*			—*	Lippen-Ca.
21	Gr. (m.)	1,5	(—)	—	+			+	Excision d. Oberarmtumors ergab Granulationsgewebe.
		1,0	—*	—*	+*				Wiederholung.
								Ca. 5	
22	H. Sev. (m.)	1,5	—	+	—	—	—	+	Magen-Ca.
		1,0	—*	—*	+*				
23	R. Ki. (m.)	1,0	—	—	—			+	Normales Individuum, 21 J.
24	W. H. (m.)	1,5	(+)	(+)	(+)				
		1,0	—	—	—	—	—		Normales Individuum, 24 J.
25	H. We. (m.)	1,5	(—)	—	+		—		„ „ 19 J.
26	G. Schm. (m.)	1,5	(+)	(+)	++				
								Ca. 7	
		1,0	—*	—*	+*	—*	—*	+	Oberarmsarkom.
27	M. Eh. (m.)	1,0	—	++	—	—	—	—	Magen-Ca mit Lebermetastase.
28	L. Hö. (m.)	1,5	—*	—*	—*				Normales Individuum, 16 J.

Nr.	Fall	Serum in ccm	Ergebnis: Serum allein	Serum +: Ca.	Sa.	Gehirn	Plazenta		Histologische Diagnose bei Geschwülsten / Klinische Diagnose bei anderen Fällen
29	P. Sche. (m.)	1,0	—	—	(+)		—		
		1,0	—*	—*	+*			—	Normales Individuum, 19 J.
		1,0	—	—	+	—			Wiederholung des Versuches 8 Tage später.
		1,5	—	—	+			+	Pat. wird genau untersucht: o.B.
30	H. Gr. (w.)	1,0	—*	+*	—*	—*	—*		Mamma-Ca, operiertes; Hautcarcinose.
31	K. Ba. (m.)	1,5	(—)	—	—		—		Normales Individuum, 23 J.
32	H. Wi. (m.)	1,0	—*	—*	—*	—*	—*		„ „ 19 J.
33	W. Lo. (m.)	1,5	(+)	(+)	(+)				
		1,0	—	—	—		—		„ „ 21 J.
34	S. Lei. (w.)	1,0	—	++	—		—		Primäres Leber-Ca.
		1,0	—	+		—			Wiederholung 4 Wochen später.
								Ca. 8	
35	G. Le. (m.)	1,0	—*	—*	+*	—	—	+	Sa. des Fusses.
		1,0	—	—	+			+	Wiederholung des Versuches.
36	H. He. (m.)	1,0	—	—	—	—	—	+	Ca. des Oberkiefers!
		1,5	—*	—*	—*				Neuer Versuch.
		1,5	—	—					Abermaliger Versuch. (Keine Kachexie!)
37	G. Ke. (w.)	1,0	—	—	+	—	—		Sa. des Ovariums.
38	H. Mü. (m.)	1,5	—*	—*	—*		—*		Normales Individuum, 22 J.
39	O. Ko. (m.)	1,0	—	—	—		—		„ „ 21 J.
								Ca. 9	
40	K. Kr. (m.)	1,0	—	+	—	—	—	—	Lippen-Ca.
41	H. Ko. (m.)	1,0	—	—	—		—	—	Magen-Ca.
		1,5	(—)	—	—				Wiederholung mit allen Vorsichtsmassregeln.
42	K. Me. (m.)	1,0	—	—	—		—		Normales Individuum, 22 J.
								Ca. 9	
43	H. We. (m.)	1,5	—	—	—			+	„ „ 18 J.
44	S. Ka. (m.)	1,0	—	++	—	—	—		Inoperables Magen-Ca.
45	T. Tr. (m.)	1,5	—*	—*	—*	—*	—*		Normales Individuum, 24 J.
46	X. Y. (m.)	1,0	—	—	—	—	—		„ „ 20 J.
								Ca. 10	
47	R. Gä. (m.)	1,0	—	—	+	—	—	—	„ „ 17 J.
		1,5	(—)	—	+				Wiederholung des Versuches.
48	S. De. (m.)	1,0	—*	+	—*	—*	—*	+	Rectum-Ca.
49	A. La. (m.)	1,0	—	+	—		—		Leber-Ca. (von der Gallenblase ausgehend).
		1,5	(—)	+	—				Wiederholung des Versuches.
50	W. Kl. (m.)	1,5	(—)	—	—	—			Kiefersarkom.
		1,0	—	—	—				Wiederholung des Versuches.
		1,5	—*	—*	—*				„ „ „
51	H. Hei. (m.)	1,0	—	—	—	—	—	+	Normales Individuum, 24 J.
52	W. Hü. (m.)	1,5	(—)	—	—		—		„ „ 23 J.
53	A. Ma. (m.)	1,0	—	—	—	—	—		„ „ 21 J.
54	W. Ho. (m.)	1,0	(—)	+	—	—	—		Rectum-Ca.
55	J. Ma. (w.)	1,0	(—)	+	—	—	—		Magen-Ca.
56	J. Wü. (m.)	1,0	—*	+*	—*	—*	—*		„ „
								Ca. 13	
57	W. Fi. (m.)	1,0	—	—	—				Normales Individuum, 17 J.

Nr.	Fall	Serum in ccm	Ergebnis: Serum allein	Serum + Ca.	Serum + Sa.	Serum + Gehirn	Serum + Plazenta	Serum +	Histologische Diagnose bei Geschwülsten / Klinische Diagnose bei anderen Fällen
								Ca. 13	
58	K. Ker. (m.)	1,5	(—)	—	—			+	Normales Individuum, 19 J.
59	K. Wi. (m.)	1,0	—	—	—		—		„ „ 25 J.
60	W. Sei. (m.)	1,0	—	—	+				„ „ 24 J.
61	A. Ho. (m.)	1,0	(—)	+	—	—	—		Drüsen-Ca.
62	W. Me. (m.)	1,0	—	+	—		—		Prostata-Ca.
63	V. Sche. (m.)	1,0	—*	+*	—*		—*		
		1,5	(—)	+	—				Prostata-Ca.
64	C. Ho. (m.)	1,0	—	—	+	—	—	+	Unterschenkelsarkom.
		1,5	—*	—*	+*				Wiederholung des Versuches.
65	H. Fi. (w.)	1,0	—	+	—		—	+	Mamma-Ca.
66	H. Schw. (m.)	1,0	—	—		—	—	+	Normales Individuum, 21 J.
67	W. Spi. (m.)	1,0	—	—	—		—		Magen-Ca.
								Ca. 14	
68	O. Gie. (m.)	1,0	—*	—*	—*		—*	+	Normales Individuum.
69	H. Di. (m.)	1,0	(—)	+	—	—	—	+	Rectum-Ca.
70	K. Bu. (w.)	1,0	(—)	—	+	—	—	—	Gliosarkom des Gehirns
71	J. Gi. (w.)	1,0	—	+	—				
		1,5	—*	+*			—*	Ca. 15 —	Mamma-Ca.
72	H. Vo. (m.)	1,0	—	+	—				
		1,5	—*	+*	—*	—*		+	Unterkiefer-Ca.
73	O. Bi. (m.)	1,0	—	+	—	—	—		Zungen-Ca.
		1,5	—*	+*	—*				Wiederholung des Versuches.
74	Ha. Die. (m.)	1,0	—	—	—	—	—		Lippen-Ca.! Keine Kachexie.
		1,5	(—)	—	—				I. Wiederholung } Unter peinlichster Beachtung der Vorschriften u. eigenen Erfahrungen.
		1,0	—*	—*					II. „ }
75	E. Scha. (m.)	1,0	—*	—*	—*	—*	—*		Normales Individuum, 19 J.
76	O. Ka. (m.)	1,0	(—)	+	—	—			Leber-Ca. (von der Gallenblase ausgehend).
77	E. Ki. (m.)	1,0	—	+	—		—		Rectum-Ca.
78	L. Jo. (w.)	1,0	—*	+*	—*	—*	—*		Mamma-Ca.
79	K. Frie. (m.)	1,0	—	—	+	+	—		Unterschenkelsarkom. (Veränderungen der Psyche oder Nervenfunction nicht nachweisbar.)
80	W. Dor. (w.)	1,0	—	+	—	—	—		Zungen-Ca.
81	H. Frie. (m.)	1,0	—	—	—	—	—		Normales Individuum, 24 J.
82	E. Gü. (w.)	1,0	—	+	—	—	—		Magen-Ca.
		1,5	—*	+*	—*				Wiederholung des Versuches.
								Ca. 16	
83	Th. Fu. (m.)	1,0	—	+	—	—	—	+	Oesophagus-Ca.
84	R. So. (m.)	1,0	(—)	+	—		—	+	Blasen-Ca.
85	E. Wi. (m.)	1,0	(—)	—	—		—		Normales Individuum, 21 J.
86	K. Schu. (m.)	1,0	—	+	—	—	—	—	Prostata-Ca.
87	R. Mü. (w.)	1,0	—	+	—		—		Mamma-Ca.
88	K. Ri. (w.)	1,5	(—)	—					
		1,0	—*		+*	—*	—*		Beckensarkom.
89	W. Ve. (m.)	1,0	—	+	—	—	—		Nasen-Ca. (Ulcus rodeus).
90	J. Ho. (m.)	1,0	(—)	+	—		—		Lippen-Ca.
91	H. Fi. (m.)	1,0	—	—	—	—	—	+	Normales Individuum, 18 J.

Nr.	Fall	Serum in ccm	Ergebnis: Serum allein	Serum +: Ca.	Sa.	Gehirn	Plazenta	Histologische Diagnose bei Geschwülsten / Klinische Diagnose bei anderen Fällen
92	G. Ka. (m.)	1,0	—	—	—		—	Normales Individuum, 19 J.
93	W. Le. (m.)	1,0	—*	+*	—*	—*	—*	Rectum-Ca.
94	W. Gr. (m.)	1,0	—*	—*	—*	—*	—*	Normales Individuum, 26 J.
95	V. Mü. (w.)	1,0	—	—	+	—	—	Kiefersarkom.
		1,5	—*	—*	+*			Wiederholung des Versuches.
96	H. Ka. (m.)	1,0	—	+	—	—	—	Zungen-Ca.
97	O. Ri. (w.)	1,0	—	+	—	—	—	Magen-Ca.
98	P. Ka. (m.)	1,0	—	+	—		—	Penis-Ca.
99	J. Ka. (m.)	1,0	—*	—*	—*	—*	—*	Normales Individuum, 24 J.
100	W. Fi. (m.)	1,0	(—)	+	—			Rectum-Ca.
101	V. Kl. (m.)	1,0	—	+	—	—	—	Prostata-Ca.
102	K. Er. (w.)	1,0	(—)	+	—			Mamma-Ca.
103	W. Wi. (m.)	1,0	—	+	—	—	—	Ca. d. Oberkiefers.
104	P. Wi. (w.)	1,5	—	—	+	—	—	Gliosarkom des Gehirns.
105	K. Wi. (m.)	1,0	—	—	+			Oberarmsarkom.
106	K. Ri. (m.)	1,0	—*	+*	—*	—*	—*	Blasen-Ca.
		1,0	—	+				Wiederholung des Versuches.
107	J. Me. (m.)	1,0	—	+	—	—	—	Penis-Ca.
108	G. Re. (m.)	1,0	—	+	—	—	—	Magen-Ca.

Von 53 sicheren Karzinomen 3 = 5,66 % Fehlresultate.
Bei 19 sicheren Sarkomen 2 = 10,52 % „
Von 38 normalen Individuen reagieren auf Ca. 0 = 0 % „
Von 95 nicht schwangeren Personen reagierten auf Plazenta 0 = 0 % „

Nach meinen Untersuchungen haben also 94,34 % der Sera von sicheren Karzinomkranken Karzinomgewebe abgebaut, und für Sarkom ergeben sich 98,48 %. In keinem Falle wurde von einem normalen Individuum Karzinom abgebaut. Ferner baut der Serum Karzinomkranker ausser Karzinom- weder Sarkom- noch Plazentagewebe ab. Ebenso verhält sich das Serum Sarkomkranker gegenüber Karzinom-, Sarkom- und Plazentagewebe. Die Methode erzielt also sehr gute Resultate. Sie ist eine wertvolle Unterstützung der klinischen Diagnose. Bei der Subtilität der Ausführung darf man heute noch nicht die Entscheidung von dem Ausfall der Reaktion abhängen lassen. Das wäre eine Überschätzung, die ebenso falsch wäre, wie die Überschätzung der Wassermannschen Reaktion, zu der man im Anfang neigte. Wenn man bedenkt, wie intensiv über die viel einfachere Wassermann'sche Reaktion gearbeitet worden ist, bis man zu einer Klärung des Urteils gekommen ist, so dürfen die verschiedenen Resultate der Autoren mit der Abderhalden'schen Methode nicht überraschen.

Wir können nun in folgendem nicht auf die Meinung anderer Autoren über die Technik der Methode selbst eingehen, noch über die Resultate bei anderen Krankheiten. Das würde zu weit gehen. Wir können uns nur insofern mit der Literatur befassen, als sie sich auf die Untersuchungen von Karzinom und Sarkom bezieht.

Abderhalden fand streng spezifischen Abbau.

Jonas fand in 3 Fällen von Nichtkarzinomkranken Karzinomabbau.

Frank und Heimann erhielten bei 46 Karzinomfällen unspezifischen Abbau, bei „verschärfter" Methodik von 15 Karzinomsera spezifischen Abbau. Von 10 Sera angeblich nicht an Karzinom leidenden Individuen einmal Abbau von Karzinom. Sie schliessen aus diesen Untersuchungen auf unspezifischen Abbau.

Deutsch und Köhler fanden bei 10 Karzinomseren immer Abbau von Karzinom; aber auch 4 mal Plazentaabbau. Da sie aber von 11 Graviden-Sera nur 5 mal Plazentaabbau fanden, muss wohl irgend ein Fehler in ihrer Technik liegen.

Marcus fand ganz unspezifischen und wechselnden Abbau; er verwandte nur Uteruskarzinome als Substrat.

Halpern und Gumpertz untersuchten 102 Karzinomsera und fanden nur 30 mal Abbau von Karzinomeiweiss, von 19 Sarkomsera nur 5 mal Abbau von Sarkomeiweiss. „Normal"-Sera griffen Sarkomeiweiss an. Karzinomsera bauen Sarkomsubstrat und umgekehrt ab. Sie sprechen der Methode daher jeden diagnostischen Wert ab.

Ball hatte bei 35 Karzinomkranken positive Resultate. Von 16 Sera Nichtkarzinomatöser bauten 4 Uteruskarzinom ab, u. z. stammten diese 4 Sera von Schwangeren. Von den 35 Fällen von Karzinom basierte sich die Diagnostik meistens auf klinische Beobachtung.

Epstein hatte sehr gute Resultate. 37 Karzinomsera ergaben alle positiven Abbau von Karzinom und keinen Abbau von Plazenta. 33 Sera Nichtkarzinomatöser (davon 22 Schwangernsera) bauten niemals Karzinomsubstrat ab.

Brockmann fand bei 26 Karzinomfällen 25 mal Abbau, und 1 mal bei einem durch Sektion bestätigten Larynxkarzinom keinen Abbau. 20 Sera sicher nicht Karzinomatöser bauten auch kein Karzinomsubstrat ab.

v. Gambaroff hatte, ausser in einem Fall von Lues II, spezifischen Abbau.

Weinberg fand bei 17 sicheren Karzinomkranken 15 mal positiven und 2 mal negativen Abbau; bei 6 sicheren Sarkomfällen auch 6 mal Abbau. Die anderen 11 Karzinomfälle, die er untersuchte, und zwar mit positivem Resultat, konnten histologisch nicht unter-

sucht werden, waren aber klinisch sichere Karzinome. 15 normale Individuen bauten in keinem Fall Karzinom- oder Sarkomgewebe ab. Weinberg fand in der Regel streng spezifischen Abbau.

Meyer-Betz, Ryhiner und Schweisheimer fanden in der Regel spezifischen Abbau; immerhin hatten auch sie mehrere unspezifische Reaktionen, sodass sie nicht zu dem Urteil kamen, dass die Abderhalden'sche Methode streng spezifische Resultate ergibt. Es fällt auf, dass sie bei Aufzählung der Fehlerquellen nicht der fehlerhaften Beschaffenheit des Serum gedenken, auch hatten sie bei Sera von Individuen, die ein Hämatom aufwiesen und sonst normal waren, verschiedentlich Abbau von Karzinom, Sarkom und Plazenta. Trotzdem halten sie die Anschauung Abderhaldens für richtig, wenn sie auch den diagnostischen Wert der Methode nur mit einiger Einschränkung gelten lassen. Die Autoren, im Gegensatz zu vielen andern, die auf diesem Gebiete sich versuchten, befleissigten sich der grössten Objektivität und Selbstkritik.

Schawlow hatte bei 40 Karzinomfällen 3 Fehldiagnosen, d. i. 7,5%; bei 24 Sarkomfällen 1 Fehldiagnose, im ganzen daher nur 6,36% Fehldiagnosen. Dieser Autor stellte auch Tierversuche an, die streng spezifische Reaktionen ergaben. Er arbeitete mit 9 verschiedenen Karzinomsubstraten. Aus der Tabelle geht hervor, dass er viel schlechtere Resultate gehabt hätte, wenn er sich auf 1 oder 2 Substrate beschränkt hätte.

Lampé fand bei 40 sicheren Karzinomfällen so gute Resultate, dass er der Meinung ist, dass „in rein diagnostischer Hinsicht ihr (der Abderhalden'schen Methode) grosser und bedeutungsvoller Wert bei der Karzinom- und Schwangerschaftsdiagnose ausser jedem Zweifel ist".

Otto und Blumenthal kommen bei ganz geringem Material zu dem Resultat, dass die Methode

unspezifische Resultate ergibt, und keinen praktischen oder wissenschaftlichen (!) Wert hat.

Brockman fand bei 25 klinisch-sicheren Karzinomen immer positive Resultate, während 20 „Kontrollen“ negativ ausfielen. Er ist der Meinung, dass der diagnostische Wert der Methode „fraglos“ sei.

Fritsch und Heimann fanden, dass bei histologisch sicheren Karzinomen die Reaktion exakt ausfiel. Bei unsicheren Fällen wären die Resultate auch unsicher. Sie halten daher den diagnostischen Wert für fraglich. Man könnte auch das Umgekehrte daraus schliessen.

Wie lassen sich nun diese wechselnden Resultate erklären? Nehmen wir an, dass die Methodik an sich von den Einzelnen richtig beherrscht wird, so bleibt uns als Grund noch die Erklärung des ungeeigneten Substrates. Inwieweit dieser Grund zutreffend ist oder nicht, kann aus den meisten Arbeiten nicht mit Sicherheit ersehen werden. In Zukunft müsste dieser Punkt besonders beachtet werden.

Wir müssen jedoch Abderhalden beistimmen, wenn er die Angaben vieler Autoren, dass die Methode „peinlichst nach Vorschrift“ ausgeführt wurde, sehr skeptisch beurteilt. Er teilt zum Beweis seiner Auffassung verschiedene Beispiele mit, wo die schlechten Resultate zum Teil auf grobe Fehler der Methodik der einzelnen Untersucher beruhten.

Wenn man die gesamte Literatur über die Abderhalden'sche Methode übersieht, weiss man nicht, über was man mehr staunen soll: über die ungeheure Anzahl der Arbeiten, die in so kurzer Zeit erschienen sind, oder über die Kritiklosigkeit, mit der über die Frage von vielen Autoren geurteilt wird.

Ich habe mir von Anfang an eine Art Arbeitshypothese zurechtgelegt: die Methode ist gut und ihre Fragestellung ist richtig; ein Fehlresultat liegt lediglich an mangelhafter Technik.

Ich habe daher im Anfange nicht eher geruht, als bis ich meine Fehlerquellen entdeckt hatte und bis ich zu einer guten Beherrschung der Technik gelangte. Nicht minder peinlich habe ich im Anfang auch die Versuche nachgeprüft, deren Resultate die Hypothese zu bestätigen schienen. Auch bei diesen Versuchen entdeckte ich im Anfang Fehler in der Technik.

Hätte ich mich mit den Resultaten der ersten paar Monate begnügt, so wären erstaunliche Resultate herausgekommen.

Wohl auf keinem anderen Gebiete der Wissenschaft ist mehr Kritik nötig, wie auf diesem. Wir wollen die Anwesenheit eines Stoffes feststellen, den wir überhaupt nicht kennen. Wir arbeiten mit Eiweisskonglomeraten als Substrate und kennen nicht einmal die genaue chemische Zusammensetzung einer einzelnen Zelle aus dieser Anhäufung der verschiedensten Zellarten. Kommen daher noch mehrere Unbekannte dazu, so ist ganz besondere Kritik mit Vorsicht nötig. Diese Vorsicht und Kritik ist ganz besonders nötig bei Untersuchungen solcher pathologischer oder normaler Zustände, die sich in der Hauptsache auf eine klinische Diagnose stützen. Statt dessen kann man in solchen Fällen die schärfste Verurteilung der Methode lesen! Dazu wäre doch auch dann kein Grund vorhanden, wenn es sich als ganz sicher herausstellen würde, dass der Abbau in vielen Fällen kein spezifischer wäre. Diese Spezifität in allen pathologischen Zuständen ist ja von Abderhalden auch keineswegs behauptet worden. Es bleibt doch in jedem Fall die durchaus neuartige Tatsache, dass bei künstlicher, parenteraler Einfuhr von Protein ein Abbau des betreffenden Protein auftritt. Ferner steht die Schwangerschaftsreaktion doch auf durchaus sicheren Füssen. Und da dies der Fall ist, müssen doch auch die Methoden, die zu diesen Resultaten geführt haben, brauchbar sein, was

ja nicht ausschliesst, dass sie verbesserungsfähig sind. Darüber aber darf kein Zweifel herrschen, dass es noch einer grossen Anzahl von Untersuchungen bedarf, bis ein endgültiges Resultat in allen Gebieten gefällt werden kann.

Ich kann daher die wichtigsten Ergebnisse meiner Arbeit in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Nach parenteraler Einführung von Proteinen erzeugt der tierische Organismus Fermente, die im Stande sind, Proteine, die jenen eingeführten gleichen, in ihre Spaltungsprodukte zu zerlegen.

3. Das Serum Karzinom- und Sarkomkranker baut mit grosser Regelmässigkeit (94,34 % bezw. 89,48 %) geeignetes Karzinom- bezw. Sarkomgewebe ab.

3. Das Serum Karzinomkranker baut ausser Karzinom-, weder Sarkom- noch Plazentagewebe ab. Ebenso verhält sich das Serum Sarkomkranker gegenüber Karzinom-, Sarkom- und Plazentagewebe. Der Abbau ist also auf diese Gewebe ein spezifischer.

4. Das Serum Gesunder baut in keinem Falle Karzinomgewebe ab.

5. Nicht jedes Karzinom ist als Substrat geeignet. Von 16 präparierten Karzinomen erwiesen sich nur 3 als brauchbar.

6. Die Ninhydrinreaktion ist die Ursache der meisten Fehlresultaten bei Ausübung der Methode und ist deshalb durch andere zu ersetzen.

7. 95 Nichtschwangerensera bauten in keinem Fall Plazenta ab.

Literatur.

Jonas: D. m. W. 1913 Nr. 23.
Frank und Heimann: B. kl. W. 1913 Nr. 14.
Deutsch und Köhler: W. kl. W. 1913 Nr. 41.
Marcus: B. kl. W. 1913 Nr. 17.
Halpern und Gumpertz: Mittlg. d. Grenzgebiete 27, 1913 H. 2.
Epstein: W. kl. W. 1913 Nr. 17.
Brockman: Lancet 2, 1913. S. 1385.
von Gambaroff: M. m. W. 1912 Nr. 30.
Weinberg: M. m. W. 1914 Nr. 29.
Meyer-Betz, Ryhiner und Schweisheimer: M. m. W. 1914 Nr. 22.
Schawlow: M. m. W. 1914 Nr. 25.
Lampé: M. m. W. 1914 Nr. 9.
Lindig: M. m. W. 1914 Nr. 30.
Otto und Blumenthal: D. m. W. 1914 Nr. 41.
Fränkel: D. m. W. 1914 Nr. 12.
Abderhalden: Abwehrfermente 4. Aufl. (s. auch dort Literaturverzeichnis).

Lebenslauf.

Ich wurde am 14. März 1883 als Sohn reichsdeutscher Eltern in Rio de Janeiro (Brasilien) geboren.

Im Alter von 5 Jahren (1888) kam ich mit meinen Eltern nach Deutschland (Wiesbaden), wo ich bis 1891 blieb und die städtische Vorschule besuchte. Als meine Eltern in demselben Jahre nach Brasilien zurückkehrten, kam ich nach Friedrichsdorf i. Taunus in das Institut Garnier (Internat), das mit einer Realschule verbunden ist. Im Jahre 1895 kam ich nach Weilburg a. d. Lahn und besuchte dort das kgl. Gymnasium, im Jahre 1896 nach Wiesbaden, wo sich meine Eltern zur Ruhe gesetzt hatten. Dort besuchte ich das kgl. Realgymnasium und bestand am 28. März 1900 das zum einjährig-freiwilligen Dienst berechtigende Examen.

Ich gab auf Wunsch meines Vaters mein Vorhaben, Medizin zu studieren, auf, und trat aus der Schule aus.

Im Jahre 1900/01 hielt ich mich in Leipzig zwecks einer technischen und kaufmännischen Ausbildung als sog. Volontär auf.

Im Jahre 1901 (Ende) reiste ich nach Rio de Janeiro und widmete mich dem kaufmännischen Beruf in der väterlichen Maschinenfabrik, und verheiratete mich 1907.

Als meine Kontrakte abgelaufen waren, beschloss ich, meiner eigenen, von Jugend auf gehegten Neigung folgend, Medizin zu studieren. Ich bestand zu diesem Zweck am Gymnasium zu Rio de Janeiro das Examen der Reife (1909).

Ich studierte in Rio ein Semester lang und immatrikulierte mich in Heidelberg im Oktober 1909. Hier studierte ich 9 Semester und hörte die Vorlesungen folgender Professoren:

Fürbringer, Lenard, A. Kossel, Curtius, Bütschli, Menge, Krehl, Ernst, Wilms, Czerny, Wagenmann, Gottlieb, H. Kossel, Fleiner, Nissl, Braus, Göppert, Ewald, Voelcker, Fischler, Neu, Bettmann, Schreiber, Hofmann, Wilmanns, Moro, Kümmel, Schmidt; und folgender Privatdozenten: Dr. Grafe, Dr. Marx, Dr. Gross.

Während des S.-S. 1911 arbeitete ich als sogen. Demonstrator im Anatomischen Institut und im W.-S. 1911/12 daselbst als Volontär-Assistent und vervollkommnete auf diese Weise meine histologischen und anatomischen Kenntnisse.

In der 2. Hälfte der Herbstferien 1912 famulierte ich in der Medizinischen Klinik unter Geh. Rat Prof. Krehl, während der ganzen Osterferien 1913 in der Frauenklinik (Geh. Rat Prof. Menge).

Während der Herbstferien 1913 arbeitete ich am Physiologischen Institut in Halle unter Prof. Abderhalden, wo ich u. a. besonders die Abderhalden'schen Methoden zum Nachweis von Fermenten im Blut erlernte und ausübte.

Am 8. Mai 1914 bestand ich das medizinische Staatsexamen vor der Prüfungskommission in Heidelberg.

Hugo Widmann Laemmert.